

UNIVERSIDADE UNIGRANRIO - AFYA

FACULDADE DE FARMÁCIA

**UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL NO CONTROLE DE CRISES
EPILEPTICAS**

**Caroline Lisboa
Julia Cristina Ramos Nascimento
Raquel Ferreira da Costa Corrêa**

**DUQUE DE CAXIAS - RJ
2022**

**Caroline Lisboa
Julia Cristina Ramos Nascimento
Raquel Ferreira da Costa Corrêa**

UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL NO CONTROLE DE CRISES EPILÉPTICAS

**Trabalho de Conclusão de Curso como requisito
básico para a disciplina de PCA- Farmácia - TCC do
curso de Graduação em Farmácia da
UNIGRANRIO/AFYA.**

Orientador (a): Professora Lauracy Monzato

**Duque de Caxias - RJ
2022**

Lisboa, Caroline.

Utilização do Canabidiol no Controle das Crises Epiléticas / Caroline Lisboa, Júlia Cristina Ramos do Nascimento, Raquel Ferreira da Costa Corrêa. - Duque de Caxias: UNIGRANRIO, 2022.

37 p.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia da Unigranrio - AFYA, Duque de Caxias, 2022.

Orientador: Professora Lauracy Monzato

1. Canabidiol 2. Anticonvulsivante 3. Crise Epilética 4. Epilepsia refratária 5. Canabinóides. Orientador: Monzato, Lauracy.

**Caroline Lisboa
Julia Cristina Ramos Nascimento
Raquel Ferreira da Costa Corrêa**

UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL NO CONTROLE DE CRISES EPILEPTICAS

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito básico para a disciplina de PCA
Farmácia TCC do curso de Graduação em Farmácia da UNIGRANRIO/AFYA.

Aprovada em 09/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Profª. Lauracy Monzato
UNIGRANRIO/AFYA

Prof. Avaliador: Ms Michele Teixeira Machado Nardy
UNIGRANRIO/AFYA

RESUMO

O presente estudo tem como finalidade demonstrar a importância em considerar o uso do canabidiol como solução eficaz no controle de epilepsias refratárias ao tratamento convencional. Dentre os pacientes com epilepsia, 30% são considerados farmacorresistentes aos medicamentos anticonvulsivantes atuais. Portanto, devido à sua significância clínica, diversos estudos na literatura buscam novas opções terapêuticas para epilepsia. O Canabidiol (CBD), um dos principais constituintes da planta *Cannabis sativa* e não possui ação psicotrópica, surge como uma nova opção terapêutica para controle ou redução de crises epilêpticas por possuir um bom perfil de segurança, propriedades neuroprotetoras e geralmente, os eventos adversos são leves. Apesar de ter sido aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de epilepsia refratária, ainda há necessidade de estudos mais completos quanto ao seu perfil farmacológico, sua eficácia, dose ideal e efeitos adversos. Com o intuito de demonstrar uma boa alternativa para casos em que as crises epilêpticas não obtiveram os resultados esperados com o uso da terapia medicamentosa convencional, o presente trabalho irá abordar informações sobre a *Cannabis sativa*, bem como seu composto não psicoativo mais utilizado medicinalmente (CBD), seu mecanismo de ação e como atualmente é possível seu uso para tratamentos em casos de epilepsia refratária no Brasil. Até o momento, os dados de segurança disponíveis na literatura mostram que a administração do CBD associados a outras DAEs não causam eventos adversos graves, o que incentiva seu uso como forma de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária.

Palavras-chave: canabidiol, anticonvulsivante, crise epilêptica, epilepsia refratária, canabinóides.

ABSTRACT

The present study aims to demonstrate the importance of considering the use of cannabidiol as an effective solution in the control of epilepsies refractory to conventional treatment. Among patients with epilepsy, 30% are considered drug resistant to current anticonvulsant drugs. Therefore, due to its clinical significance, several studies in the literature seek new therapeutic options for epilepsy. Cannabidiol (CBD), one of the main constituents of the *Cannabis sativa* plant and has no psychotropic action, appears as a new therapeutic option to control or reduce epileptic seizures because it has a good safety profile, neuroprotective properties and, generally, adverse events are light. Despite having been approved by the FDA (Food and Drug Administration) for the treatment of refractory epilepsy, there is still a need for more complete studies regarding its pharmacological profile, efficacy, ideal dose and adverse effects. In order to demonstrate a good alternative for cases in which the epileptic seizures did not obtain the expected results with the use of conventional drug therapy, this work will address information about Cannabis sativa, as well as its non-psychoactive compound most used medicinally (CBD), its mechanism of action and how its use is currently possible for treatments in cases of refractory epilepsy in Brazil. To date, the safety data available in the literature show that the administration of CBD associated with other AEDs does not cause serious adverse events, which encourages its use as a way to improve the quality of life of patients with refractory epilepsy.

Keywords: cannabidiol, anticonvulsant, epileptic seizure, refractory epilepsy, cannabinoids.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVOS	11
3.1 GERAL	11
3.2 ESPECÍFICOS	11
4. METODOLOGIA DA PESQUISA	12
4.1 TIPO DE PESQUISA	12
4.2 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS / ESTRATÉGIA DE BUSCA	12
4.3 MÉTODO DE ANÁLISE (CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO)	12
5. REFERENCIAL TEÓRICO	13
5.1 A EPILEPSIA	13
5.1.1 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS	14
5.1.1.1 FOCAL OU PARCIAL	15
5.1.1.2 GENERALIZADA	17
5.1.1.3 DESCONHECIDAS	18
5.2 DROGAS ANTIEPILEPTICAS CONVENCIONAIS (DAES)	18
5.3 COMPOSTOS ATIVOS DA <i>CANNABIS</i> COM EFEITO TERAPÊUTICO	24
5.3.1 <i>CANNABIS SATIVA</i>	24
5.3.2 MECANISMO DE AÇÃO DO CANABIDIOL (CBD)	26
5.3.3 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	28
5.3.4 USO DO CBD NO BRASIL	30
5.3.5 DADOS ESTATÍSTICOS RELATADOS NA LITERATURA	31
CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SUBMETIDO A PACIENTES EM TRATAMENTO COM CBD	37

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que 65 milhões de pessoas no mundo vivem com epilepsia, sendo 30% considerada farmacorresistente aos medicamentos anticonvulsivantes atuais (PATRA et al., 2019). Além disso, por se tratar de um transtorno neurológico progressivo e crônico, a epilepsia afeta diretamente na qualidade de vida do indivíduo, pois traz consequências cognitivas, físicas, psicológicas e sociais (LATTANZI et al., 2021). Portanto, devido a sua significância clínica e por apresentar dificuldades no tratamento, diversos estudos na literatura buscam novas opções terapêuticas para epilepsia (RYAN, 2020).

O distúrbio da função cerebral é caracterizado pela ocorrência periódica e imprevisível de convulsões (MANFORD, 2017). Uma convulsão pode ser definida como um fenômeno paroxístico transitório determinado por uma atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona no cérebro (SILVESTRO et al., 2019). Logo, em uma crise epilética os neurônios disparam uma sequência de descargas elétricas, resultando em movimentos involuntários e na perda de consciência repentina (TENORIO; PINHEIRO, 2017). Segundo a Liga Internacional contra a epilepsia (ILAE), de acordo com o início, as crises podem ser classificadas em crises focais, generalizadas e desconhecidas. Essas três categorias apresentam diferentes características, uma delas é que as crises focais ocorrem em uma parte circunscrita do cérebro, enquanto que as crises generalizadas começam em uma ou mais partes do cérebro, podendo se espalhar para o cérebro todo (SILVESTRO et al., 2019).

As Drogas Antiepiléticas Comuns (DAEs) são a base para o tratamento da epilepsia e destinam-se a mitigar as convulsões. Sua principal ação é reduzir a excitabilidade neuronal, bloqueando os neurotransmissores excitatórios (como ácido glutâmico) e aumentando os neurotransmissores inibitórios (como o Gaba) (SILVESTRO et al., 2019). Contudo, em grande parte dos acometidos por essa patologia, apesar do uso de pelo menos dois fármacos de primeira linha, ocorre a persistência na frequência de crises epiléticas. Essas crises são classificadas como Epilepsia Refratária ou Farmacorresistente (REZENDE, 2021).

Neste contexto, o Canabidiol (CBD) que é um dos principais constituintes da planta *Cannabis sativa*, surge como uma nova opção terapêutica para o controle ou

redução de crises epiléticas (LATTANZI et al., 2021). Na década de 1960 os principais componentes da planta foram isolados e suas estruturas químicas foram identificadas, sendo então encontrado o canabidiol (CBD), o principal composto não psicotrópico que constitui até 40% dos extratos da planta (MATOS et al., 2017).

A planta *Cannabis sativa* possui aproximadamente 100 canabinóides, porém os principais encontrados são o Tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol. O THC é responsável pelos efeitos psicoativos da maconha, enquanto que o CBD não possui esses efeitos e apresenta uma eficácia antiepilética mais consistente do que o THC (RYAN, 2020). Além disso, o CBD possui um bom perfil de segurança, propriedades neuroprotetoras e geralmente, os eventos adversos são leves (SILVA et al., 2020).

Em 2018, o FDA (Food and Drug Administration), órgão regulador dos EUA, aprovou o CBD para o tratamento de epilepsia refratária (HUESTIS et al., 2019). Após esse período, o interesse em produtos de prescrição à base de CBD aumentou consideravelmente (RYAN, 2020). Porém, a falta de regulamentação e padronização na indústria de cannabis medicinal gera preocupações sobre a composição e consistência dos produtos dispensados (LATTANZI et al., 2021).

Diversos estudos na literatura têm demonstrado o CBD como potencial terapêutico no tratamento da epilepsia, mas ainda é necessário cautela quanto sua utilização e comercialização (RYAN, 2020). Futuras pesquisas devem ser desenvolvidas para que forneçam um perfil farmacológico mais completo, como eficácia e dose ideal; efeitos adversos e cognitivos a longo prazo; estratégias para reduzir custos e melhorar o acesso ao CBD para pessoas que vivem com epilepsia; entre outros mais (SILVA et al., 2020).

Desse modo, o presente trabalho apresenta uma revisão na literatura sobre utilização do canabidiol para o controle de crises epiléticas e seus possíveis efeitos benéficos, gerando impacto na qualidade de vida do paciente.

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que muitos dos pacientes que tratam a epilepsia com medicamentos convencionais como Valproato de sódio, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Topiramato, Clonazepan e Clobazam não conseguem controlar a ocorrência de crises convulsivas ou desenvolvem resistência aos medicamentos, como no caso da epilepsia refratária, é de extrema importância buscar novas alternativas terapêuticas a fim melhorar e elevar a qualidade de vida desses pacientes.

Alternativas como adição ou substituição de medicamentos de 2ª ou 3ª linha ou até mesmo adesão a dietas cetogênicas podem se apresentar ineficazes em alguns casos. Neste contexto, o canabidiol surge como uma nova opção de tratamento para epilepsia, pois contribui para a redução das crises convulsivas e apresenta poucos efeitos adversos e tóxicos quando utilizado por longos períodos.

Por este motivo, o presente estudo visa abordar a utilização do Canabidiol como opção bastante relevante para tratar os casos de epilepsia refratária, reduzindo a frequência das crises convulsivas nos casos em que os tratamentos convencionais não estão surtindo o efeito esperado.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Apresentar a ação da terapêutica de princípios ativos da *Cannabis sativa*, e abordar pesquisas bibliográficas e documental que buscam achados científicos que provam a eficácia do canabidiol para o tratamento da epilepsia refratária.

3.2 ESPECÍFICOS

- Reportar conceitos e etiologias da Epilepsia.
- Abordar drogas antiepilépticas convencionais.
- Apresentar os principais compostos ativos da *Cannabis* com efeito terapêutico.
- Relatar os mecanismos de ação do CBD como anticonvulsivante.

4. METODOLOGIA DA PESQUISA

4.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de caráter descritivo e bibliográfico fundamentada em uma revisão integrativa da literatura sobre a “Utilização do canabidiol no controle de crises epiléticas”, conseqüentemente, discorrendo sobre os principais efeitos benéficos deste tratamento.

4.2 Instrumentos de coleta de dados / Estratégia de busca

Foi realizada a busca de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos em bancos de dados digitais. As bases de dados utilizadas para a pesquisa do tema foram: PubMed Central (PMC), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico. Para a identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: canabidiol, anticonvulsivante, crise epilética, canabidiol no tratamento da epilepsia, epilepsia refratária e canabinóides.

4.3 Método de análise (critérios de inclusão e exclusão)

Os títulos e resumos dos artigos foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão: artigos que abordaram a utilização medicinal da *Cannabis sativa* ou do canabidiol na epilepsia, reportando sobre os principais desafios e efeitos benéficos deste tratamento. Os artigos que não estavam disponíveis na íntegra, não tinham relação com o tema ou foram publicados há mais de dez anos foram utilizados como critérios de exclusão.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 A Epilepsia

De acordo com a Associação Brasileira de Epilepsia, “uma crise epiléptica é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido a uma atividade neuronal síncrona ou excessiva no cérebro” (CABOCLO, 2019). A epilepsia é um dos distúrbios neurológico crônico mais comum e mais incapacitante, que afeta aproximadamente 1% da população (FATTORUSSO et al., 2021).

Trata-se de uma doença devastadora que requer cuidados contínuos, pois além da recorrência das crises, os efeitos adversos do tratamento trazem consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares (PFISTERER et al., 2020)

Embora haja vários medicamentos empregados no controle das crises convulsivas, aproximadamente, um terço das pessoas com epilepsia apresentam Epilepsia Refratária, ou seja, resistente às drogas anticonvulsivante (LÖSCHER et al., 2020). A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILEA – “International League Against Epilepsy”) define a epilepsia resistente a medicamentos como o resultado de uma falha de ensaios adequados de dois esquemas de drogas antiepilépticas (DAE) toleradas e apropriadamente escolhidas e utilizadas, seja em monoterapia ou em combinação, para alcançar a liberdade sustentada das crises (FATTORUSSO et al., 2021).

A fisiopatologia da epilepsia permanece pouco compreendida (PFISTERER et al., 2020). Entretanto, diversos estudos na literatura relatam que as prováveis causas da epilepsia podem ser divididas em duas grandes categorias: genética (devida a uma predisposição genética do cérebro para gerar convulsões) ou idiopática (qualquer condição ou doença que ocorre espontaneamente ou com etiologia desconhecida (HEBBAR; MEFFORD, 2020; SILVESTRO et al., 2019).

Uma crise epiléptica pode se manifestar de diversas formas, dependendo da área cortical afetada pela excitação neuronal, elas podem ser sutis (breve perda de contato com o meio e abalos musculares sem perda de consciência) ou mais dramáticas (perda abrupta de consciência, automatismos, versão cefálica, queda ao

solo e até mesmo abalos musculares nos quatros membros); podem ocorrer também cianose, sialorréia, liberação de esfíncteres vesical e anal (MARCHETTI, 2019). Além disso, podem ser provocadas (eventos desencadeados por insultos agudos e passageiros no sistema nervoso central, sejam estruturais, inflamatórios, infecciosos, tóxicos ou metabólicos), não provocadas (acontecem independentes de fatores transitórios redutores do limiar convulsivo) ou reflexa (ocorre de modo claramente relacionado a um estímulo externo ou a uma atividade do indivíduo) (MARCHETTI, 2019; BEGHI, 2020).

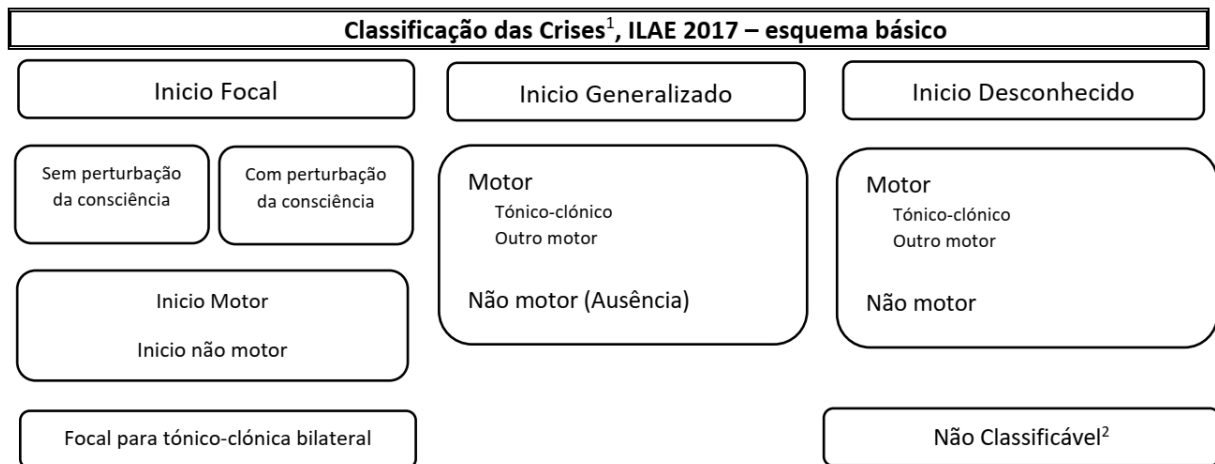
Assim, a epilepsia pode ser caracterizada por qualquer uma das seguintes condições: (i) pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexa) ocorrendo com um intervalo superior a 24h; (ii) uma crise não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de outras crises semelhante ao risco geral de recorrência após duas crises não provocadas nos próximos 10 anos; ou (iii) diagnóstico de uma síndrome epiléptica (PATEL et al., 2019) (MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA et al., 2021).

As epilepsias mais conhecidas são: SD, Síndrome de Sturge-Weber (SWS), Complexo de Esclerose Tuberosa (CET), Síndrome de West (SW) e LGS (SILVESTRO et al., 2019).

O diagnóstico de epilepsia é feito conforme as informações sobre os tipos de crises apresentadas e todo o histórico do paciente, sendo confirmado através de exames de imagem como eletroencefalograma, tomografia de crânio e ressonância magnética do cérebro. A partir do diagnóstico e dos tipos de crise é decidido qual o tratamento ideal para o paciente (CABOCLO, 2019).

5.1.1 Classificação das crises epilépticas

A estrutura de classificação da ILAE, que foi revisada em 2017, é a principal ferramenta para o diagnóstico de indivíduos que apresentam convulsões (Figura 1) (HAKAMI, 2021). De acordo com essa classificação, as crises epilépticas ocorrem de acordo com o ponto de início e podem ser divididas em crises focais, generalizadas e desconhecidas (LÖSCHER et al., 2020). Enquanto que, a epilepsia é classificada em epilepsia focal, generalizada, generalizada e focal combinada (HAKAMI, 2021).

Figura 1 - Esquema Básico de Classificação Operacional do Tipo de Crises de 2017.

Fonte: FISHER et al., 2017.

5.1.1.1 Focal ou Parcial

As crises de início focal são responsáveis por 60% de todas as epilepsias (HAKAMI, 2021). Pode iniciar em qualquer idade, porém apresenta maior incidência em jovens e idosos (MARSON et al., 2021)

A epilepsia focal é causada por uma atividade elétrica anômala em uma parte circunscrita do cérebro (BARBOSA, 2019). São classificadas em simples e complexas, as convulsões focais simples são caracterizadas por manifestações motoras e sensoriais sem perda de consciência. Enquanto que, as convulsões focais complexas envolvem perda de consciência (Tabela 1) (SILVESTRO et al., 2019).

Tabela 1 - Tipos de Crises Focais e suas Manifestações Clínicas.

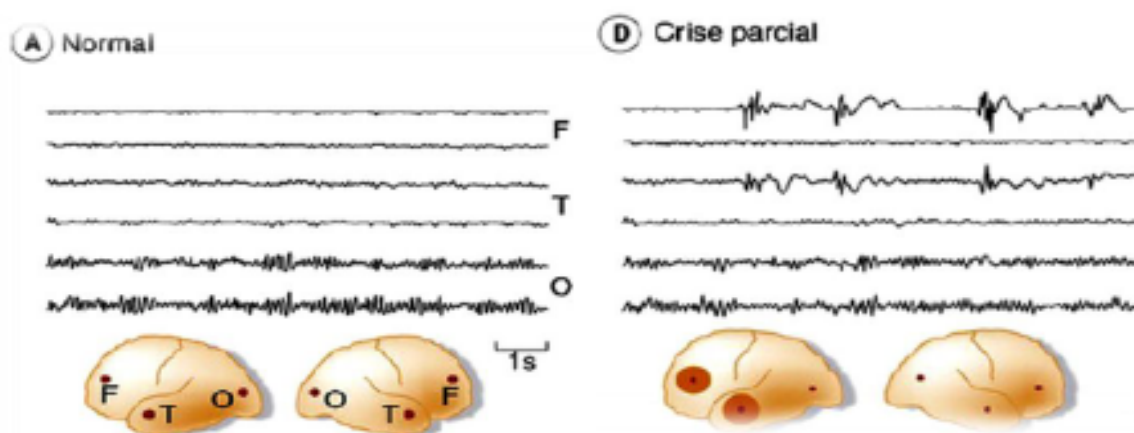
Tipos de Crises Focais	Manifestações Clínicas
Focal Simples	Crises sensitivas (parestesias, dor e sensações viscerais), olfativas, auditivas, visuais e gustativas; Nesse tipo de crise a consciência é preservada
Focal Complexa	Alucinações multissensoriais e ilusões. Nesse caso há um comprometimento da consciência

Fonte: Adaptado de AMORIM, 2018.

De acordo com a área cerebral onde se inicia, pode ocorrer as seguintes manifestações clínicas: i) Lobo temporal, que é responsável pela memória, emoção, interpretação do som e compreensão da linguagem, pode ocasionar manifestações de movimentos repetitivos (ex: esfregar as mãos ou passar os lábios uns nos outros); ii) lobo frontal, responsável pela movimentação, tomada de decisão, resolução de problemas e emoções, pode gerar sintomas como acordar no meio da noite, debater-se e movimentar as extremidades inferiores; iii) lobo occipital, local do sistema visual do cérebro, pode ocorrer alucinações visuais desencadeadas espontaneamente ou por estímulos, como luzes piscantes; iv) lobo parietal, área responsável pelo processamento de informações sobre sensibilidade, dor e temperatura corporal (BARBOSA, 2019).

Os achados eletroencefalográficos interictais e ictais são utilizados para comprovar o envolvimento focal do cérebro, sendo restritos a um hemisfério e a uma região (Figura 2) (YACUBIAN, ELZA MÁRCIA; CONTRERAS-CAICEDO, GUILCA; RÍOS-POHL, 2014).

Figura 2 - Registros eletroencefalográficos (EEG) na epilepsia. A) EEG normal registrado de pontos Frontais (F), Temporais (T) e Occipitais (O) em ambos os lados. D) Crise Parcial com despolarizações anormais síncronas nas regiões frontal e temporal esquerda.



Fonte: YOCHIMURA, 2019.

Caso a crise focal se espalhe por todo o cérebro, ocorrerá uma convulsão tônico-clônica, que se trata de um tipo de convulsão generalizada que causa perda de consciência (BARBOSA, 2019).

5.1.1.2 Generalizada

Nas convulsões generalizadas ocorre uma descarga elétrica excessiva em uma ou mais áreas do cérebro, podendo se espalhar para todo o cérebro (BARBOSA, 2019). São divididas em: i) crises de ausência, caracterizadas por perda rápida e transitória da consciência; ii) crises tônicas que causam enrijecimento muscular; iii) crise atônica, caracterizada pela perda do controle muscular; iv) convulsões clônicas, que causam movimentos musculares rítmicos; e v) convulsões mioclônicas, caracterizadas por contração muscular e tremores localizados (SILVESTRO et al., 2019). As manifestações clínicas de acordo com o tipo de crise podem ser visualizadas na tabela 2.

Tabela 2: Tipos de Crises Generalizadas e suas Manifestações Clínicas.

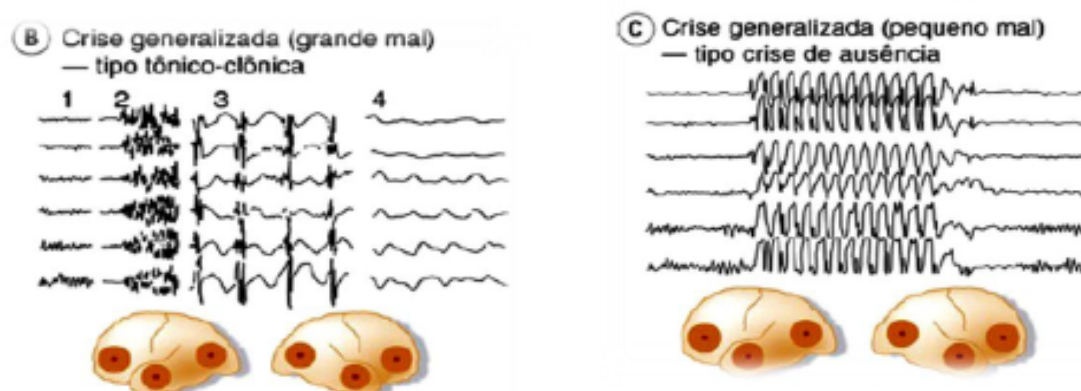
Tipos de Crises Generalizadas	Manifestações Clínicas
Crise de Ausência	Manifestações motora discreta, sinais autonômicos, possui menos comprometimento da consciência e tônus muscular apresenta-se frequentemente alterado.
Crise Tônica e Crise Clônica	Perda da consciência com o componente tônico se for tônica, ou clônica se a crise for clônica
Crise Atônica	Perda súbita da força muscular, podendo cair e sofrer alguma lesão.
Crise Mioclônica	Contrações musculares súbitas similares a choque podem ocorrer de forma isolada ou repetitiva, e podem afetar a musculatura facial, tronco, músculo e extremidades.

Fonte: Adaptado de AMORIM, 2018.

As crises tônico-clônicas representam o tipo mais grave de crises epiléticas, durando cerca de 5 a 10 minutos e são caracterizadas por intensas contrações generalizadas para todo o corpo (SILVESTRO et al., 2019)

O padrão eletroencefalográfico ictal encontrado é bilateral, relativamente simétrico, sugerindo o envolvimento relativamente difuso do encéfalo (Figura 3) (YACUBIAN, ELZA MÁRCIA; CONTRERAS-CAICEDO, GUILCA; RÍOS-POHL, 2014).

Figura 3 - B) Partes de EEG registrado durante uma crise tônico-clônica generalizada (1- registro normal; 2- início da fase tônica; 3- fase clônica e 4- coma pós-convulsivo). C) Crise de ausência generalizada, mostrando episódio breve e súbito de despolarização.



Fonte: YOCHIMURA, 2019

5.1.1.3 Desconhecidas

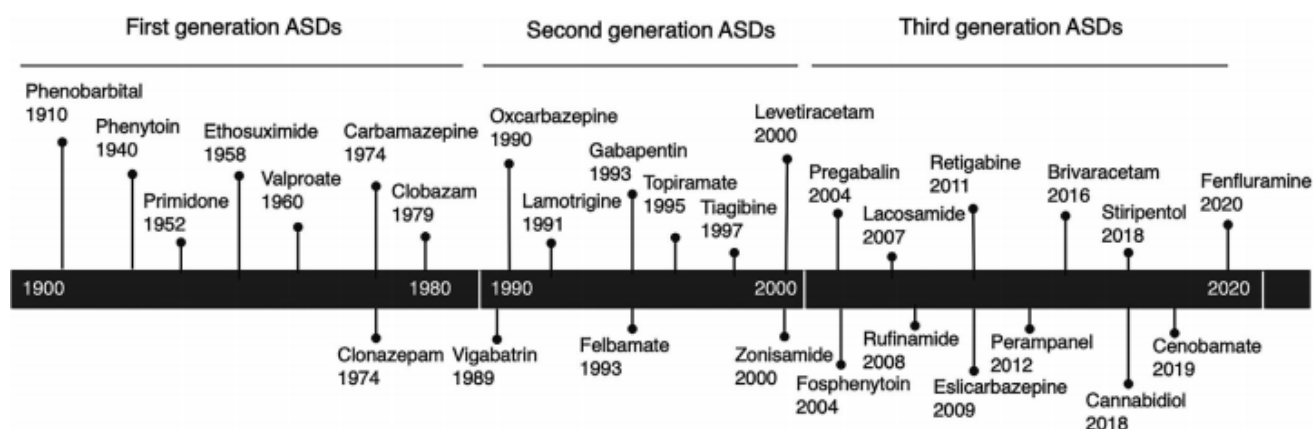
As convulsões desconhecidas, também definidas como “espasmos epilépticos”, ocorrem quando o início da crise é desconhecido. São caracterizadas por extensão ou flexão súbita dos membros (SILVESTRO et al., 2019).

5.2 Drogas antiepilépticas convencionais (DAEs)

A epilepsia pode durar anos e muitas vezes por toda a vida do paciente (HAKAMI, 2021). Sendo assim, as drogas antiepilépticas (DAEs) compreendem um importante grupo de drogas utilizadas para mitigar as convulsões (SILVESTRO et al., 2019). A seleção dos medicamentos para o tratamento deve levar em consideração o tipo de crise (generalizada ou focal) e doenças médicas/mentais concomitantes no paciente (KARAZNIEWICZ-ŁADA et al., 2021).

As DAEs são classificadas como agentes de geração mais antiga (primeira) ou mais recente (segunda ou terceira), alguns exemplos podem ser observados na figura 4. Todas as DAEs de primeira geração possuem efeitos agudos relacionados à dose, principalmente efeitos neurológicos. Enquanto que, as DAEs mais recentes diferem substancialmente em seus mecanismos de ação, espectro de atividade, farmacocinética e efeitos adversos (HAKAMI, 2021).

Figura 4 - Classificação e ordem cronológica de introdução dos anticonvulsivantes já disponíveis no mercado.



Fonte: HAKAMI, 2021.

O principal mecanismo de ação das DAEs é reduzir a excitabilidade neuronal, bloqueando ação de neurotransmissores excitatórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) (SILVESTRO et al., 2019). O alívio sintomático das convulsões por DAEs ocorre por meios de interações com uma variedade de alvos celulares, como: 1) modulação de canais iônicos dependentes de voltagem (canais de sódio, cálcio e potássio); 2) aumento da inibição mediada por GABA através de efeitos sobre os receptores GABA A, o transportador 1 de GABA (GAT1), a enzima descarboxilase do ácido glutâmico que sintetiza o GABA ou a enzima GABA transaminase que metaboliza o GABA; 3) modulação direta da liberação sináptica através de efeitos em componentes da maquinaria de liberação, incluindo a proteína da vesícula sináptica (SV) 2A e a subunidade $\alpha 2 \delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem; 4) inibição da excitação sináptica mediada por receptores ionotrópicos de glutamato, incluindo receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (LÖSCHER et al., 2020).

As interações medicamentosa clinicamente mais importantes das DAEs são farmacocinética, envolvendo alterações na absorção, ligação a proteínas, metabolismo ou excreção. Muitos DAEs, especialmente as gerações mais velhas, inibem as enzimas hepáticas P450 (ácido valpróico). Embora, as DAEs mais novas tenham melhores propriedades farmacocinéticas e menor risco de interações do que os mais antigos, elas são frequentemente utilizadas em combinação com o medicamento mais antigos

(KARAŻNIEWICZ-ŁADA et al., 2021).

As DAEs de primeira geração foram limitadas em número, mecanismo de ação, farmacocinética (indutores ou inibidores fortes) e perfil de tolerabilidade devido a uma alta taxa de eventos adversos. As novas DAEs, antes de serem aceitas no mercado, passaram por rigorosos ensaios clínicos randomizados onde evidências mostram melhores perfis farmacológicos, incluindo farmacocinética linear, menor potencial de interação medicamentosas e diferentes mecanismos de ação que podem ser combinados na terapia de associação (FATTORUSSO et al., 2021).

Geralmente, os pacientes recém-diagnosticados com epilepsia são inicialmente tratados com monoterapia, uma vez que as evidências mostram que 50% dos pacientes com epilepsia não tratada alcançam controle prolongado das crises (> 12 meses) com um primeiro regime medicamentoso (FATTORUSSO et al., 2021). É reportado na literatura que a politerapia deve ser considerada somente após o insucesso de pelo menos duas ou três monoterapias. A politerapia é muito comum, especialmente em pacientes com epilepsia refratária e idosos (KARAŻNIEWICZ-ŁADA et al., 2021). Recomendações para monoterapia e terapia adicional podem ser observados na tabela 3 (HAKAMI, 2021).

Tabela 3 - Recomendações para terapia adicional e monoterapia em pacientes adultos e pediátricos (> 4 anos de idade) com epilepsia de início recente com base em uma avaliação da literatura atual e diretrizes publicadas.

Seizure type	First-line (Monotherapy or add-on)	Second-line (Monotherapy or add-on)	Third-line (Add-on)
Focal-onset seizures, including focal to bilateral tonic-clonic seizure	Lamotrigine ^a	Carbamazepine Levetiracetam Zonisamide Phenytoin Valproate Topiramate ^b Oxcarbazepine ^b Gabapentin ^b Phenobarbital ^c Brivaracetam ^d Eslicarbazepine ^d Lacosamide ^d Perampanel ^d	Cenobamate ^e Clobazam Retigabine Felbamate Rufinamide Pregabalin Tiagabine Vigabatrin
Generalized tonic-clonic seizures (GTCS)	Valproate ^f	Carbamazepine Phenytoin Lamotrigine Topiramate Levetiracetam Brivaracetam Perampanel Zonisamide Clobazam Phenobarbital	
Myoclonic seizure	Valproate	Lamotrigine ^g Topiramate Levetiracetam Brivaracetam Clonazepam Zonisamide	
Absence seizures	Ethosuximide Valproate	Lamotrigine Clonazepam Levetiracetam	
Unclassified seizures ^h	Valproate	Lamotrigine Levetiracetam Topiramate Zonisamide	

Fonte: HAKAMI, 2021.

O tratamento convencional para epilepsias costuma ser eficaz para cerca de 70% dos pacientes, sendo persistente para os demais casos, apesar do uso da medicação de forma adequada ao tipo de epilepsia apresentada (CASTRO, 2022). Evidências recentes sugerem a escolha da terapia combinada como alternativa à monoterapia com segunda droga após falha da monoterapia inicial, obtêm remissão

das convulsões de 15 a 20% com cerca de 60% dos pacientes que podem alcançar a liberdade das convulsões após o segundo teste com drogas (FATTORUSSO et al., 2021). Os pacientes que não responderam aos segundo teste de drogas, seja em monoterapia ou terapia combinada, satisfazem os critérios ILAE para definição de Epilepsia Farmacorresistente ou Refratária e devem ser encaminhados para centros dedicados à epilepsia (FATTORUSSO et al., 2021).

Figura 5 - Drogas antiepilépticas de acordo com os tipos de convulsões.

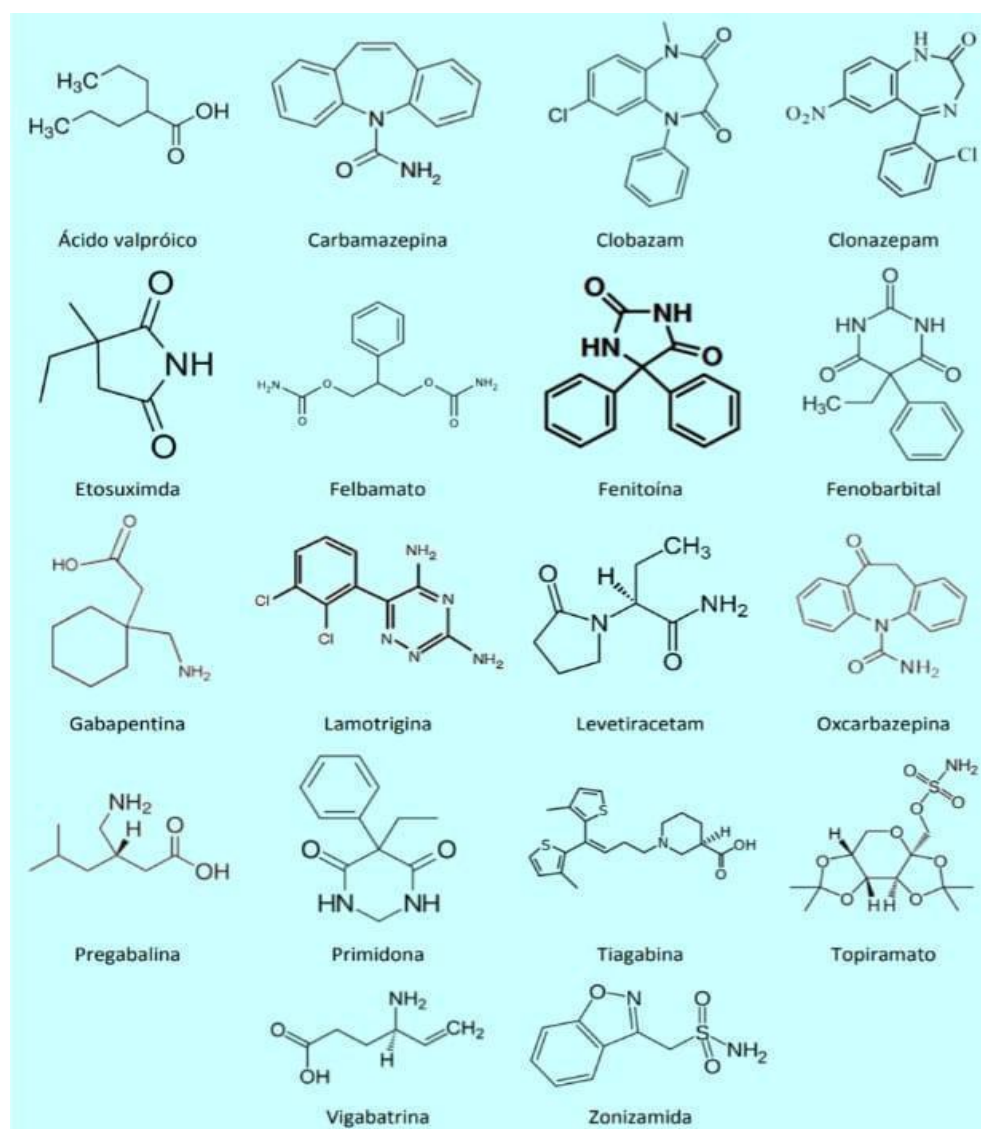
INDICAÇÕES DOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS DE ACORDO COM OS TIPOS DE CONVULSÕES		
TIPOS DE CONVULSÕES	ANTICONVULSIVANTES CONVENCIONAIS	ANTICONVULSIVANTES RECÊM-DESENVOLVIDOS
Convulsões parciais Parcial simples	Carbamazepina, fenitoína, valproato Oxycarbazepina	lamotrigina, topiramato, Gabapentina, levetiracetam, tiagabina, zonisamida
Parcial complexa	Carbamazepina, fenitoína, valproato, Oxycarbazepina	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parcial, com convulsão tônico- clônica secundariamente generalizada	Carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, primidona, Oxycarbazepina	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato, zonisamida
Crise de ausência	Etossuximida, valproato, clonazepam	Lamotrigina, topiramato
Crise mioclônica	Valproato	Lamotrigina, topiramato
Convulsão tônico-clônica	Carbamazepina, fenitoína, valproato, fenobarbital, primidona, Oxycarbazepina	Lamotrigina, topiramato

Fonte: VIEIRA, F. L. H. Anticonvulsivantes e convulsivantes. Disponível em:
<<https://slideplayer.com.br/slide/13198933/>>. Acesso em: 18 set. 2022.

O tratamento inicial deve ser individualizado com base no tipo de convulsão e/ou síndrome epiléptica e lentamente titulado até a dosagem alvo (Figura 5). O espectro terapêutico inclui: 1) drogas de amplo espectro utilizadas para crises focais e generalizadas (Valproato); 2) drogas de espectro restrito utilizadas principalmente para crises tônico-clônicas focais e focais a bilaterais (Topiramato); e 3) uma droga de espectro limitado utilizada principalmente para crises de ausência generalizada (etossuximida) (HAKAMI, 2021).

A Figura 6 apresenta as estruturas químicas dos fármacos mais utilizados para controle das convulsões em geral.

Figura 6 - Estrutura química dos fármacos mais utilizados para controle das convulsões em geral.



Fonte: MATOS et al., 2017.

Nos casos de epilepsia refratária, costuma ser recomendado iniciar uma dieta cetogênica como terapia alternativa para o controle das crises, que é baseada em refeições com baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura, permitindo uma redução de pelo menos 50% das convulsões e melhora da cognição/humor em pacientes epiléticos (KARAŻNIEWICZ-ŁADA et al., 2021). Essa terapia alternativa, faz com que o organismo produza os chamados corpos cetônicos, responsáveis pelo incremento no ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor que inibe impulsos

no sistema nervoso central (SNC) (CLAUDINO, 2019).

Outras alternativas possíveis para casos de epilepsia refratária, incluem a Neuromodulação (estimulador do nervo vago VNS), que consiste no uso de um pequeno aparelho médico que envia impulsos elétricos a um eletrodo conectado ao nervo vago no pescoço, com objetivo de modular a atividade cerebral. Outra opção é a cirurgia, que é uma opção invasiva na qual o paciente pode ter a parte do cérebro afetada ou removida, podendo comprometer outras funções cerebrais (CLAUDINO, 2019). Entretanto, o canabidiol (CBD) tem recebido grande interesse científico graças às suas aplicações médicas, este composto mostrou eficácia como anticonvulsivante, antipsicótico, neuroprotetor, antidepressivo e ansiolítico. Sendo assim, sua utilização pode representar uma esperança para pacientes resistentes a todos os medicamentos antiepilépticos convencionais (SILVESTRO et al., 2019).

5.3 Compostos ativos da *Cannabis* com efeito terapêutico.

5.3.1 *Cannabis Sativa*

O Canabidiol (CBD) é um fitocanabinóide não psicotrópico extraído da planta *Cannabis sativa* (SILVESTRO et al., 2019). A *cannabis* ou maconha é uma planta originária da Ásia e utilizada para fins medicinais desde a antiguidade (ZAHEER et al., 2018). As espécies mais conhecidas são *Cannabis sati* e *Cannabis indica*, que se distinguem principalmente pelo modo de crescimento, características morfológicas e quantidades de princípios ativos. Entretanto, a espécie predominante no Brasil é a *Cannabis sativa*, pois possui melhor desenvolvimento em climas temperados e tropicais (Figura 7) (MATOS et al., 2017).

Figura 7 - A planta e folhas da *Cannabis sativa*.



Fonte: MATOS, R. L. A. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. Rev. Virtual Quím., v. 9, 6 de março de 2017.

As plantas fêmeas carregam a maior porcentagem de compostos psicoativos (entre 10 a 20%). A concentração desses compostos está ligada a fatores genéticos e ambientais, porém, outras condições podem causar variações no conteúdo psicotrópico da planta (MATOS et al, 2017). Atualmente, 545 compostos naturais dessa planta foram identificados, dos quais 144 foram isolados e identificados como fitocanabinóides (BERMAN et al, 2017). Os canabinóides mais estudados são o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), um composto psicoativo, e o CBD, um fitocanabinóide não psicotrópico (SILVESTRO et al., 2019).

As flores da planta são unissexuais e possuem pêlos granulosos que produzem uma resina nas plantas fêmeas, a qual possui propriedade entorpecente, que se assemelha às que são produzidas pelo ópio. Em regiões quentes ou temperadas, com solo fértil e úmido, a produção dessa resina é mais abundante (MATOS et al, 2017).

A resina da maconha, conhecida como “haxixe”, contém aproximadamente 400 compostos químicos, dentre eles, os canabinóides, que são responsáveis pelos efeitos farmacológicos e psicoativos da planta. A principal substância produzida pela maconha (Δ^9 -THC) é excretada através da resina como estrutura de defesa contra a desidratação e ação herbicida (MATOS et al, 2017).

Embora alguns compostos da planta produzam efeitos psicoativos como efeito eufórico ou depressor, alucinações, paranóias e até estado de pânico, os principais

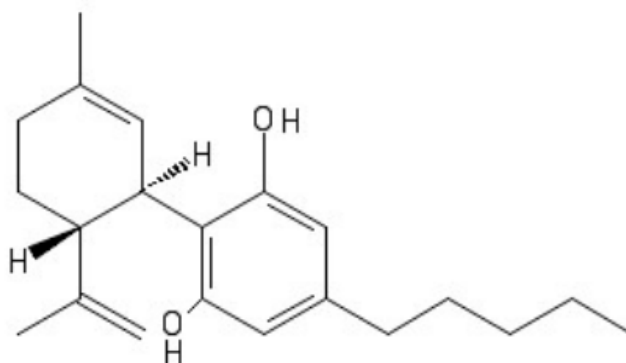
efeitos terapêuticos verificados estão relacionados aos sistema nervoso central (anticonvulsivante, propriedades broncodilatadoras, controle da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, entre outras) (MATOS et al, 2017).

O Canabidiol (CBD) possui alto grau de importância por consistir no principal componente não psicoativo presente em até 40% dos extratos da planta. Portanto, tornou-se alvo de vários estudos experimentais, revelando um grande espectro de propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento dos sintomas decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer, dentre outros (MATOS et al., 2017).

5.3.2 Mecanismo de ação do CBD

O CBD (termo atribuído aos composto com 21 átomos) é um terpenofenol, que possui propriedades anticonvulsivantes, antipsicóticas, neuroprotetora, antidepressivo e ansiolítico, por isso tem sido alvo de grande interesse para o cenário científico (Figura 8) (SILVESTRO et al., 2019). Pode ser sintético ou extraído da planta *C. sativa* (WREDE et al., 2011)

Figura 8 - Estrutura do CDB.



Fonte: SILVESTRO et al., 2019

A maioria dos canabinóides exerce sua ação interagindo com os receptores canabinóides, mas o CBD mostra uma baixa afinidade por esses receptores (SILVESTRO et al., 2019). No entanto, o CBD influencia a atividade de outros receptores, como receptores de serotonina (5-HT), receptores opióides (ORs) e receptores acoplados à proteína G não endocanabinóide (GPCRs) e outros alvos

(canais iônicos e enzimas) (SILVESTRO et al., 2019). Os mecanismos da atividade anticonvulsivante do CBD, embora sejam multifatoriais, ainda não foram totalmente elucidados (KARAŻNIEWICZ-ŁADA et al., 2021).

Um dos alvos de canais iônicos mais importante que o CBD mostra uma alta afinidade são os canais vanilóides de potencial receptor transitório (TRPV). O TRPV1 é um canal não seletivo que apresenta alta permeabilidade ao Ca^{2+} e está envolvido na modulação de convulsões e epilepsia (SILVESTRO et al., 2019; KARAŻNIEWICZ-ŁADA et al., 2021). Quando ativo, promove a liberação de glutamato e o aumento de Ca^{2+} , com consequente excitabilidade neuronal. Porém, a ação antiepiléptica do CBD não parece ser devida a interação direta com esses alvos, mas observou-se que a ação do agonista do CBD em relação ao TRPV1 determina uma dessensibilização desses canais, tendo como consequência a normalização do Ca^{2+} intracelular (SILVESTRO et al., 2019). A interação do CBD com os canais de Ca^{2+} Tipo T, canais envolvidos na regulação da excitabilidade celular, leva a um bloqueio desses canais, mecanismo pelo qual pode ser responsável pela ação antiepiléptica (SILVESTRO et al., 2019).

Outro alvo envolvido para ação do CBD são os subtipos de receptores de serotonina 5-HT_{1A} e o 5-HT_{2A}, a desregulação da neurotransmissão cerebral mediada por 5-HT_{2A} pode ser responsável pela fisiopatologia da depressão e da epilepsia. No entanto, embora o papel desses dois receptores na epilepsia não estejam tão esclarecidos, podem representar um alvo terapêutico válido para o qual o CBD pode realizar sua ação antiepiléptica (SILVESTRO et al., 2019).

Os ORs são receptores acoplados à proteína G e também estão envolvidos com a epilepsia. O CBD em altas concentrações micromolares determina o bloqueio μ e δ OR, e esse bloqueio parece gerar ações anticonvulsivantes, embora não existam muitos estudos que sustentem essa teoria (SILVESTRO et al., 2019).

Recentemente, uma formulação de CBD altamente purificada (Epidiolex), derivada de plantas, com uma composição conhecida e constante, foi aprovada pela Food and Drug Administrations (FDA) dos EUA para o tratamento de convulsões. Esse é o primeiro medicamento de uma nova classe de anticonvulsivantes e a única formulação farmacêutica derivada da planta *cannabis* que recebeu autorização de

comercialização para síndromes epiléticas de difícil tratamento (LATTANZI et al., 2021). Outros medicamentos à base de CBD estão exemplificados na tabela 4.

Tabela 4 - Exemplos de medicamentos formulados com CBD e sua posologia usual.

Medicamento a base de CBD	Posologia usual
Epidyolex 100 mg/ml solução oral	2,5 mg/kg duas vezes ao dia (5 mg/kg/dia), sendo a dose aumentada gradualmente, conforme orientação médica.
Belcher 150mg/ml solução oral	2,5 e 25mg/kg/dia, sendo a dose aumentada gradualmente, conforme orientação médica.
Prati-donaduzzi 200mg/ml solução oral	2,5 e 25mg/kg/dia, sendo a dose aumentada gradualmente, conforme orientação médica.
Nunature 17,18mg/ml Solução oral	2,5 e 25mg/kg/dia, sendo a dose aumentada gradualmente, conforme orientação médica.
Mevatyl THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml solução spray	Cada pulverização de 100 ul são liberados 2,7mg de TCH e 2,5mg de CBD, sendo a dose aumentada gradualmente, conforme orientação médica.

Fonte: Produzida pelo autor.

5.3.3 Sistema endocanabinoide

Relatos na literatura sugerem que o sistema endocanabinóide possa estar envolvido com a epilepsia (RYAN, 2020). O Sistema endocanabinóide é formado por um arsenal de receptores, enzimas, transportadores que atuam de maneira mútua para gerar sinais para um controle neuronal rigoroso. Os receptores que compõem o sistema são o CB1 e CB2 e os ligantes endógenos, N-araquidonoil-etanolamida (AEA/anandamida) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (MATOS et al, 2017). Os canabinóides se ligam a receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e canabinóides tipo 2 (CB2) da membrana celular acoplados à proteína G (MARIANO et al., 2021).

Os receptores CB1 são encontrados em todo o sistema nervoso central e se concentra no córtex, gânglios da base, hipocampo e cerebelo em terminais axônicos pré-terminais. Enquanto que, os receptores CB2 são menos abundantes e são encontrados na microglia, tecidos vasculares, células imunes e alguns tipos de

neurônios (MARIANO et al., 2021).

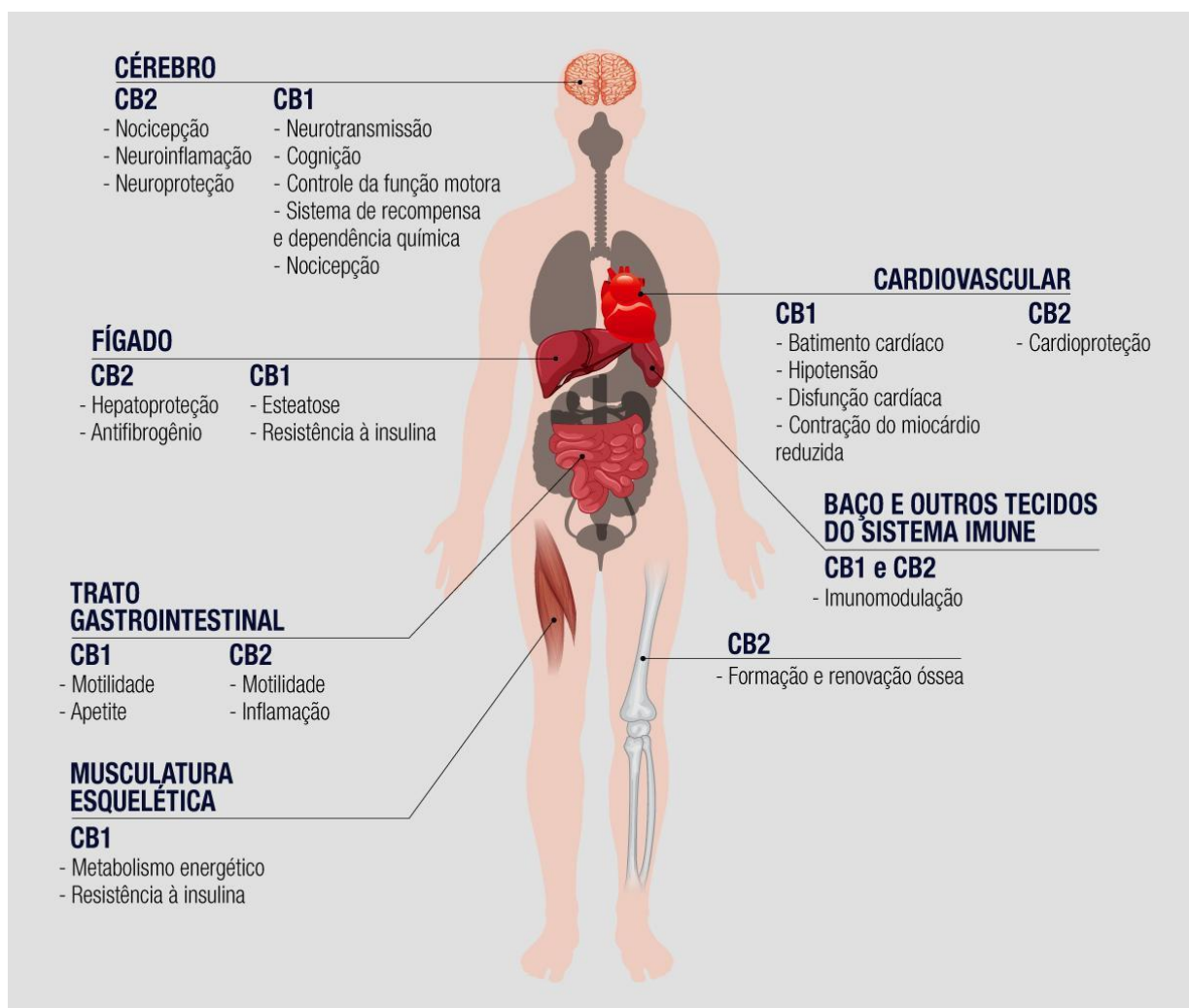
Os aglutinantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são chamados endocanabinóides e tem um papel importante na modulação da neurotransmissão, em especial com os transmissores retrógrados na maioria dos processos fisiológicos (MARIANO et al., 2021). Além disso, sistema canabinóide endógeno pode incluir receptores acoplados à proteína G de canabinóides adicionais (GPCR) GPR55, GPR18 e GPR119, canais de cátions potenciais de receptores transitórios (TRP) TRPV, TRPA, TRPM e TRPC e receptores ativados por proliferadores de peroxissoma nuclear (PPAR) (HUESTIS et al., 2019).

O CBD possui a possibilidade de facilitar a sinalização dos endocanabinoides por intermédio do bloqueio da recaptação ou hidrólise enzimática da anandamida. Contudo, apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2 (MATOS et al., 2017).

A sinalização mediada pelo potencial do receptor transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) pode ser a via mais relevante no efeito anticonvulsivante do CBD (SILVA et al., 2020).

O CBD também pode bloquear a quebra da anandamida. Acredita-se que o CBD funcione por 3 mecanismos: antagonizando o GPR55, dessensibilizando os canais TRPV1 e inibindo as bombas de recaptação de adenosina do transportador 1 de nucleosídeos de equilíbrio. O primeiro mecanismo, antagonizando o receptor GPR55, reduz a liberação de cálcio dos estoques de cálcio intracelular e diminui as concentrações de cálcio. O segundo mecanismo, dessensibilizando os canais TRPV1, reduz a entrada de cálcio na célula e também diminui as concentrações de cálcio. O terceiro mecanismo, inibindo as bombas de recaptação de adenosina do transportador de nucleosídeo 1 equilibrador, reduz a hiperexcitabilidade neuronal. O efeito final desses mecanismos potenciais é a diminuição do cálcio intracelular e da adenosina intracelular, o que reduz a neuroexcitabilidade e a liberação vesicular de neurotransmissores e potencialmente modula a neuroinflamação. A neuroexcitabilidade reduzida e a liberação vesicular diminuem a neurotransmissão entre os neurônios e, em última análise, a atividade convulsiva (RYAN, 2020).

Figura 9 - O sistema endocanabinóide.



Fonte: O que é o Sistema Endocanabinóide e como ele atua em nosso organismo? Disponível em: <<https://activepharmaceutica.com.br/blog/o-que-e-o-sistema-endocanabinoide-e-como-ele-atua-em-nosso-organismo>>. Acesso em: 12 out. 2

5.3.4 Uso do canabidiol no Brasil

Em 6 de outubro de 2021 foi publicada a RDC nº 570/2021, que alterou a RDC nº 335/2020 (revogada pela RDC nº 660/2022), que define os critérios e procedimentos utilizados para importação, bem como apresenta a lista de produtos derivados de *Cannabis*, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (NACIONAL, [s.d.]).

Cabe esclarecer que os produtos listados não possuem registro na Anvisa e que sua importação foi autorizada de forma excepcional, para uso próprio de pessoa física

previamente cadastrada na Agência por meio do formulário eletrônico para a importação e uso de produto derivado de *Cannabis*, disponível no Portal de Serviços do Governo Federal (NACIONAL, [s.d.]).

A referida prescrição terá validade de 6 meses, contados a partir da data de sua emissão, e a Autorização de Importação possui validade de 2 anos (NACIONAL, [s.d.]).

Foi publicado no Diário Oficial da União no dia 14 de outubro de 2022 a Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.324/2022 que aprova o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa (NACIONAL, [s.d.]).

Cabe informar que é vedado ao médico a prescrição da *Cannabis in natura* para uso medicinal, bem como quaisquer outros derivados que não o canabidiol (NACIONAL, [s.d.]).

Os pacientes submetidos ao tratamento com canabidiol, ou seus responsáveis legais, deverão ser esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais do tratamento por Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual é demonstrado no ANEXO A (NACIONAL, [s.d.]).

No Anexo A podemos encontrar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Submetido a Pacientes em Tratamento com CBD.

Ressaltamos que as resoluções acima citadas apresentavam este teor até a data de sua publicação.

5.3.5 Dados estatísticos relatados na literatura

Estudos recentes mostram os benefícios que o uso do canabidiol, com ou sem associação a outros medicamentos, tem trazido para os pacientes, melhorando a frequência das crises com redução percentual variando de 43,9% até mais de 90%. (DE ALMEIDA PEREIRA et al, 2018.) Como exemplo, podemos citar os seguintes ensaios clínicos e estudos demonstrados na figura 10.

Figura 10 - Ensaios Clínicos com CBD

Autor (país, ano)	Amostra	Dose de CBD	Diagnóstico (tipo de crise)	Desenho do estudo e resultados individuais
Thiele (EUA, Holanda e Polônia, 2018)	Amostra: 86 Controle: 85	20 mg/kg/dia	Síndrome de Lennox-Gastaut (crises tônicas e atônicas)	Ensaio clínico duplo-cego randomizado. Houve redução percentual média na frequência mensal das crises de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo placebo em 14 semanas de tratamento.
Kaplan (EUA, 2017)	Amostra: 5	2-25 mg/kg/dia	Síndrome de Struge-Weber (crises focais simples e complexas, atônicas e TCG)	Estudo experimental não controlado. 3 dos 5 pacientes (60%) obtiveram melhora de 50% na frequência das crises no período de 14 semanas de tratamento, sendo que os 2 restantes desistiram do estudo por falta de eficácia.
Devinsky (EUA, 2016)	Amostra: 214 ITT: 137	2-50 mg/kg/dia	Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut (crises focais, tônicas e TCG)	Estudo experimental não controlado. 37% dos pacientes tiveram redução de 50% ou mais nas crises, 22% tiveram melhora de 70% ou mais e 8% com redução de 90% ou mais, em período de 12 semanas de tratamento.
Hess (EUA, 2016)	Amostra: 18	13-50 mg/kg/dia	Esclerose Tuberosa (espasmos, crises focais, tônicas e TCG)	Estudo experimental não controlado. A mudança percentual média na frequência total das crises semanais foi de 48,8% após 3 meses de tratamento. Em pacientes com uso concomitante de clobazam, a resposta foi de 58,3%, em comparação com 33,3% nos que não faziam uso.
Cunha (Brasil e Israel, 1980)	Amostra: 8 Controle: 7	200-300 mg/dia	Variadas epilepsias refratárias (crises focais e generalizadas) – Epilepsia do lobo temporal - crises focais combinadas	Estudo experimental não controlado (fase 1) e ensaio clínico duplo-cego não randomizado (fase 2). 4 participantes tiveram ausência de crises epiléticas, 1 obteve ausência de crises generalizadas e 3 não tiveram diminuição na frequência.
Devinsky (EUA, 2017)	Amostra: 61 Controle: 59	20 mg/kg/dia	Síndrome de Dravet (crises focais, tônicas, TCG e atônicas)	Ensaio clínico duplo-cego randomizado. 43% dos pacientes do grupo CBD e 27% do grupo controle diminuíram a frequência das crises, em período de tratamento de 14 semanas.

Fonte: ALMEIDA PEREIRA, F. et al. EFEITOS DO CANABIDIOL NA FREQUÊNCIA DAS CRISES EPILÉPTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. Revista brasileira de neurologia e psiquiatria, v. 1, 2018.

CONCLUSÃO

Observa-se no presente trabalho que o canabidiol, substância extraída da *Cannabis sativa*, apresenta significativa importância para o tratamento da epilepsia devido ao controle das crises epiléticas, bem como no desenvolvimento de terapias que auxiliam ou substituem procedimentos cirúrgicos invasivos.

O uso do CBD é empregado em tratamentos clínicos há muitos anos, tendo se popularizado ainda mais nos dias atuais, com a legalização e possibilidade de prescrição e importação do seu extrato para fins medicinais.

A redução significativa no número de crises convulsivas é uma das principais razões para prescrição do tratamento, destacando-se, também, que o canabidiol não possui ação psicotrópica. Além disso, até o momento os dados de segurança disponíveis na literatura mostram que a administração do CBD associados a outras DAEs não causam eventos adversos graves. Os resultados disponíveis também destacam a eficácia do CBD como adjuvante aos DAEs comuns.

Contudo, é de suma importância que os estudos relacionados ao uso do canabidiol no controle das crises epiléticas e de outras patologias continuem, visando o reconhecimento da segurança e eficácia no uso dos canabinóides.

Ainda existem muitos obstáculos e burocracias no acesso à medicação contendo extratos canabinóides no Brasil e, por se tratar de um assunto em constante discussão, certamente haverá mudanças no quesito legalização.

O uso do CBD no controle das crises epiléticas, bem como no tratamento de outras patologias, significa um avanço na saúde que possibilitará a melhoria na qualidade de vida de milhares de pessoas, tendo em vista que seus efeitos adversos são leves, se comparados aos tratamentos usuais.

Portanto, os resultados obtidos até o momento incentivam o uso de CBD de maneira isolada ou associada às DAEs.

REFERÊNCIAS

ALLCOOT, H. et al. Manual de instrução da ILAE 1017 para a Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas. **Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents**, 2014.

AMORIM, L. F. DE P. **CANABIDIOL E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS CANNABIDIOL AND ITS THERAPEUTIC APPLICATIONS**. Mossoró: Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN, 2018.

BARBOSA, V. **Tipos de Epilepsia e Crises Convulsivas**. Disponível em: <<https://victorbarboza.com.br/tipos-de-epilepsia-e-crisis-convulsivas/>>. BEGHI, E. The Epidemiology of Epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185–191, 2020. Acesso em: 24 ago. 2022.

CABOCLO, L. **Epilepsia**. Disponível em: <<https://www.einstein.br/doencas-sintomas/epilepsia>>. Acesso em: 24 ago. 2022.

CARVALHO, L. A. N. DE et al. Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil / Systematic review on the effects of canabidiol in infantile epilepsy. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 63347–63361, 25 jun. 2021.

CASTRO, D. **Epilepsia Refratária - Por que, em Alguns Casos, o Tratamento não Funciona?** Disponível em: <<https://drdiegodecastro.com/epilepsia-refrataria/#:~:text=Epilepsia refratária é um termo,intratável ou resistente a medicamentos>>. Acesso em: 24 ago. 2022.

CLAUDINO, L. **Epilepsia de difícil controle ou epilepsia refratária**. Disponível em: <<https://neuromeddiagnosticos.com.br/noticia/epilepsia/epilepsia-de-dificil-controle-ou-epilepsia-refrataria>>. Acesso em: 24 ago. 2022.

DE ALMEIDA PEREIRA, F. et al. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria** Jan./Abr. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.revneuropsiq.com.br>>. Acesso em: 24 ago. 2022.

FATTORUSSO, A. et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. **Frontiers in Neurology**, v. 12, n. June, p. 1–15, 2021.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017.

HAKAMI, T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. **Neuropsychopharmacology Reports**, v. 41, n. 3, p. 336–351, 2021.

HEBBAR, M.; MEFFORD, H. C. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. **F1000Research**, v. 9, 2020.

HUESTIS, M. A. et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 10, p. 974–989, 3 jun. 2019.

KARAŻNIEWICZ-ŁADA, M. et al. Pharmacokinetic drug–drug interactions among antiepileptic drugs, including cbd, drugs used to treat covid-19 and nutrients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 17, 2021.

LATTANZI, S. et al. **Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome.** *CNS Drugs*Adis, , 1 mar. 2021.

LÖSCHER, W. et al. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacological Reviews*, v. 72, n. 3, p. 606–638, 1 jul. 2020.

MANFORD, M. Recent advances in epilepsy. *Journal of Neurology*, v. 264, n. 8, p. 1811–1824, 1 ago. 2017.

MARIANO, T. C. et al. Uso Do Canabidiol Ou Da Dieta Cetogênica Nas Epilepsias Refratárias: Uma Breve Revisão De Literatura. *Brasília Médica*, v. 58, p. 1–12, 2021.

MARSON, A. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 397, n. 10282, p. 1363–1374, 2021.

MATOS, R. L. A. et al. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 786–814, 1 mar. 2017.

MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA, M. et al. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, v. 56, n. 6, p. 1–8, 2021.

NACIONAL, I. RESOLUÇÃO RDC No 570, DE 6 DE Outubro DE 2021 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-570-de-6-de-outubro-de-2021-350923691>>. Acesso em 25 ago. 2022

NACIONAL, I. RESOLUÇÃO CFM No 2.324, de 11 de outubro de 2022 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.324-de-11-de-outubro-de-2022-435843700>>. Acesso em 25 ago. 2022

PATEL, D. C. et al. Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 20, n. 5, p. 282–297, 2019.

PATRA, P. H. et al. Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. *Epilepsia*, v. 60, n. 2, p. 303–314, 1 fev. 2019.

PFISTERER, U. et al. Identification of epilepsy-associated neuronal subtypes and gene expression underlying epileptogenesis. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, 2020.

PORTO, L. A. et al. O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas - Uma breve revisão. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v. 13, n. 4, p. 169–175, 2007.

REZENDE, F. **A cannabis medicinal no tratamento da epilepsia** Leia mais em: <https://saude.abril.com.br/coluna/com-a-palavra/a-cannabis-medicinal-no-tratamento-da-epilepsia/>. Acesso em: 24 ago. 2022.

RIBEIRO DE CARVALHO, C. et al. **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol***Ciências da Saúde*. [s.l.: s.n.].

RIBEIRO, M. No Title. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/neurologia/epilepsia-conheca-os-diferentes-tipos-de- crise/>. Acesso em: 24 ago. 2022.

RYAN, M. Cannabidiol in epilepsy: The indications and beyond. **Mental Health Clinician**, v. 10, n. 6, p. 317–325, 1 nov. 2020.

SANTOS, A. B. et al. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática Efficacy of cannabidiol in the treatment of convulsions and diseases of the central nervous system: systematic review. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n. 1, p. 30–34, 2019.

SILVA, G. D. et al. **Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps.** *Frontiers in Neurology* Frontiers Media S.A., , 19 out. 2020.

SILVESTRO, S. et al. **Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials.** *Molecules* MDPI AG, , 12 abr. 2019.

TENORIO, G.; PINHEIRO, C. **O que é epilepsia e como evitar os ataques** Leia mais em: <https://saude.abril.com.br/medicina/o-que-e-epilepsia-e-como-evitar-os-ataques/>. TERRA, A. C. **Efeitos dos anticonvulsivantes na aprendizagem.** [s.l.: s.n.]. Acesso em: 24 ago. 2022.

VALERA BASILIO, P.; DE CÁSSIA, R.; FERREIRA, V. **A IMPORTÂNCIA DO USO DO CANABIDIOL EM PACIENTES COM EPILEPSIA THE IMPORTANCE OF CANNABIDIOL USE IN EPILEPSY PATIENTS.** [s.l.: s.n.].

YACUBIAN, ELZA MÁRCIA; CONTRERAS-CAICEDO, GUILCA; RÍOS-POHL, L. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias.** [s.l.: s.n.].

YOCHIMURA, D. **Perfil Terapeutico do Canabidiol em Epilepsia.** [s.l.] Instituto de Ciências Biomédicas, 2019.

ZAHEER, S. et al. Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. **Cureus**, v. 10, n. 9, p. 3–9, 2018.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SUBMETIDO A PACIENTES EM TRATAMENTO COM CBD



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor(a),

Os dados abaixo visam orientá-lo(a), fornecendo-lhe informações importantes sobre o uso do canabidiol indicado pelo seu médico e os possíveis riscos associados.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu, _____; portador da cédula de identidade nº _____, ou meu representante legal, _____, portador(a) da cédula de identidade nº _____, declaro, para os devidos fins e efeitos de direito, que tomei conhecimento de que sou portador da enfermidade _____.

Após a avaliação e investigação diagnóstica pelo médico _____, fui informado sobre as possíveis opções de tratamento dos sintomas em decorrência da minha enfermidade. De acordo com o médico acima, de minha escolha, as medidas terapêuticas adequadas foram adotadas anteriormente a esta proposta de tratamento medicamentoso que estou escolhendo, tendo sido caracterizada a condição de REFRATARIEDADE MEDICAMENTOSA às medicações habituais e aprovadas para o controle clínico de minha doença.

REFRATARIEDADE MEDICAMENTOSA é definida quando pelo menos dois medicamentos, escolhidos e utilizados de maneira apropriada e em doses terapêuticas, não melhoraram de forma significativa os sintomas de minha doença, mesmo sem produzir efeitos colaterais significativos. O médico me informou que alguns estudos sugerem que essa substância extraída da maconha (planta *Cannabis sativa*), chamada canabidiol (ou CBD), não produz os efeitos típicos da maconha e pode melhorar os sintomas que venho apresentando.

Fui igualmente informado de que, a exemplo de quaisquer outros procedimentos médicos, o medicamento proposto (CANABIDIOL) não é isento de riscos ou agravos à minha saúde. Os efeitos indesejáveis mais conhecidos, até o momento, são: sonolência, fraqueza e alterações do apetite, no entanto, efeitos em prazo mais longo ainda não foram adequadamente estudados. Além disso, o canabidiol pode interferir com a quantidade no sangue das medicações que estou utilizando, o que pode diminuir a eficiência delas ou aumentar seus efeitos colaterais indesejáveis. Estou ciente que durante o tratamento podem surgir complicações de diferentes naturezas, como efeitos colaterais ainda não descritos ou reações alérgicas inesperadas.

Fui informado que o canabidiol ainda não é registrado como medicação, sendo sua prescrição indicada na situação de ausência de resposta de minha doença às outras medicações disponíveis. Também fui informado que o médico responsável poderá responder às minhas dúvidas quando necessário.

Sou igualmente sabedor que, apesar do empenho do meu médico, não existe garantia absoluta no resultado desta medicação com relação à melhora dos sintomas da minha doença.

Data _____

Assinatura do Paciente _____

Assinatura do Representante Legal _____

Nome completo do médico _____



3
SGAS 915 Lote 72, Asa Sul | Fone: (61) 3445-5900
CEP: 70390-150 Brasília DF |
<http://www.portalmedico.org.br>